



1857  
**12 A Terinzagelegging 11 8602556**

Nederland

19 NL

54 **Afgifteinrichting voor de afgifte van een op warmte reagerende samenstelling.**

51 - Int.Cl.: A61K9/66, A61J3/07.

71 Aanvrager: Alza Corporation te Palo Alto, Californië, Ver. St. v. Am.

74 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
2517 JR 's-Gravenhage.

---

21 Aanvraag Nr. 8602556.

22 Ingediend 10 oktober 1986.

32 --

33 --

31 --

62 --

---

43 Ter inzage gelegd 2 mei 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

AFGIFTEINRICHTING VOOR DE AFGIFTE VAN EEN OP WARMTE REAGERENDE  
SAMENSTELLING.

Deze uitvinding heeft betrekking op een zowel nieuwe als nuttige  
5 afgifteinrichting. Meer in het bijzonder betreft de uitvinding een os-  
motische afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid in de  
loop van de tijd aan een gebruiksomgeving afgeven van een op warmte  
reagerende samenstelling met daarin een heilzaam middel.

Afgifteinrichtingen voor de afgifte van een heilzaam middel aan  
10 een gebruiksomgeving zijn in de techniek bekend. In het Amerikaanse  
octrooischrift 3.760.984 (Theeuwes) wordt bijvoorbeeld een afgifte-  
inrichting geopenbaard die bestaat uit een door warmte krimpbare houder  
welke aan de buitenkant is voorzien van een osmotische oplosstof en een  
daarvan gescheiden laag van een vloeistof doorlatend polymeer. De af-  
15 gifteinrichting is voorzien van een stop voor het vullen van de houder.  
De werking van de afgifteinrichting berust op het in de inrichting op-  
gezogen worden van een vloeistof waarin deze de oplosstof oplost, waar-  
door een oplossing wordt gevormd die tegen de krimpbare houder druk  
uitoefent waardoor deze krimpt en het middel uit de inrichting afgeeft.  
20 In het Amerikaanse octrooischrift 3.865.108 (Hartop) wordt een afgifte-  
inrichting geopenbaard die bestaat uit een samendrukbare binnenbuis  
welke in een door een zwelbaar materiaal gevormd basisonderdeel een ge-  
neesmiddel bevat. De inrichting geeft het geneesmiddel af doordat de  
basis en de delen vloeistof uit de omgeving opnemen en op de samendruk-  
25 bare buis drukken waardoor het geneesmiddel uit de buis wordt gedreven.  
In het Amerikaanse octrooischrift 3.971.376 openbaart Wichterle een af-  
gifteinrichting die bestaat uit een capsule met wanden uit één stuk die  
worden gevormd door een verknoopt gel dat in vloeistoffen zwelbaar is.  
In het materiaal is een textielweefsel opgenomen dat sterkte geeft en  
30 problemen vermindert, die zich als gevolg van slechte mechanische  
eigenschappen van het materiaal voordoen wanneer die zich bij de voor  
het doen functioneren van de afgifteinrichting vloeistof wordt opgeno-  
men. In het Amerikaanse octrooischrift 3.987.790 openbaart Eckenhoff  
c.s. een verbetering van een osmotische afgifteinrichting welke bestaat  
35 uit een leiding voor het vullen van een zakje in de inrichting. De in-  
richting werkt doordat een osmotisch doeltreffende oplosstof vloeistof  
in de inrichting opzuigt en deze vloeistof een hydraulische druk tegen  
het zakje opwekt waardoor dit wordt samengeknepen en het middel uit de  
afgifteinrichting wordt geperst. In het Amerikaanse octrooischrift  
40 3.995.631 (Higuchi c.s.) wordt een zakje beschreven dat aan de buiten-

kant is voorzien van een laag van een osmotische oplosstof en een daarvan gescheiden wand die wordt gevormd door een materiaal met een eerste doorlaatbaarheid voor vloeistof. Wanneer de inrichting in gebruik is wordt een oplossing van de oplosstof gevormd die op het zakje 5 drukt waardoor het middel uit het zakje wordt afgegeven. In het Amerikaanse octrooischrift 4.320.758 openbaart Eckenhoff c.s. een afgifte-inrichting bestaande uit een flexibel zakje, een mantel van een dispersie van een osmotisch doeltreffende oplosstof in een oplosbaar polymeer en een voor vloeistof doorlaatbare buitenwand. De inrichting geeft een 10 geneesmiddel af doordat de mantel water opzuigt in de ruimte tussen de buitenwand en het zakje en daarbij een hydraulische druk op het zakje uitoefent waardoor het zakje wordt samengeknepen en het geneesmiddel eruit wordt afgegeven.

Weliswaar zijn bovengenoemde afgifteinrichtingen bruikbaar voor 15 het afgeven van tal van middelen aan een gebruiksomgeving en vertegenwoordigen deze inrichtingen een commerciële vooruitgang in de doseertechniek, maar voor de deskundige is het duidelijk dat er gevallen zijn waarin een afgifteinrichting die met een nieuwe en inventieve verbetering is gemaakt in de doseertechniek ook algemeen commercieel kan worden 20 gebruikt en toegepast. Indien er bijvoorbeeld een afgifteinrichting werd gemaakt zonder een flexibele zak en zonder een gewezen onderdeel, wat een verbetering inhoudt doordat het aantal voor de vervaardiging van de afgifteinrichting benodigde stappen en onderdelen wordt verkleind, zou een dergelijke inrichting onmiddellijk worden aanvaard en 25 een belangrijke verbetering in de techniek vertegenwoordigen. Zo zou ook, indien een afgifteinrichting werd aangeboden die niet de beperking van de afgifteinrichtingen volgens de stand van de techniek heeft n.l. dat alleen middelen in opgeloste of gesuspendeerde vorm worden afgegeven, en nu wel middelen kan afgeven die oplosbaar of onoplosbaar in 30 vloeibare, of vaste of dergelijke vormen zijn, een dergelijke afgifte-inrichting onmiddellijk naar waarde worden geschat en ook een waardevolle bijdrage leveren op het gebied van wetenschap, geneeskunde en handel.

Het is dan ook een onmiddellijk doel van de uitvinding een nieuwe 35 afgifteinrichting te verschaffen voor het afgeven van heilzame middelen in alle vormen aan gebruiksomgevingen, die een verbetering in de doseertechniek inhoudt.

Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifte-inrichting die in vloeibare omgevingen op zichzelf staand, zelfstar- 40 tend en zelfstuwend is, gemakkelijk te vervaardigen is en gebruikt kan

worden voor het afgeven van heilzame middelen aan dieren, waaronder mensen, en aan andere biologische en niet-biologische gebruiksomgevingen.

5 Een volgend doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifte-inrichting die een op warmte reagerende, hydrofobe samenstelling met daarin onoplosbare of oplosbare geneesmiddelen kan bevatten, welke op warmte reagerende samenstelling als gevolg van de temperatuur van een biologische omgeving van vorm verandert en vloeibaar, halfvast of iets dergelijke wordt en daarbij de afgifte uit de inrichting versnelt.

10 Weer een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifte-inrichting die een compartiment dat een temperatuurgevoelige samenstelling bevat, een expandeer onderdeel dat de samenstelling gedeeltelijk omgeeft, een halfdoorlatende buitenwand die het onderdeel en het compartiment omgeeft, en een afgiftedoorgang omvat, welke afgifte-  
15 inrichting de samenstelling afgeeft door de gecombineerde fysisch-chemische werkingen van het smelten en vloeibaar, halfvast of iets dergelijks worden van de samenstelling, waarbij de samenstelling een niet mengbaar grensvlak met het expandeerbare onderdeel houdt, en het expandeerbare onderdeel zwelt en daarbij een overeenkomstige hoeveelheid van  
20 de samenstelling uit de inrichting verdrijft.

Nog een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifte-inrichting die leeg is totdat deze wordt gevuld met een vaste samenstelling die bij verhoogde temperaturen vloeibaar wordt en die in gevulde toestand de samenstelling die vloeibaar wordt als een volledige  
25 farmaceutische kuur gedurende een bepaald tijdvak kan toedienen waarbij alleen bij het begin en bij de beëindiging van de kuur ingrijpen nodig is.

Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifte-inrichting die heilzame middelen kan afgeven welke zijn opgenomen in  
30 een op warmte reagerende, lypofiele farmaceutisch aanvaardbare drager die smelt in de aanwezigheid van thermische energie tot een toedienbare, onschadelijke samenstelling, waarbij irritatie van zoogdierweefsel en interactie met zoogdiereiwitweefsel in belangrijke mate wordt vermeden.

35 Een volgend doel van de uitvinding is het verschaffen van een osmotische afgifte-inrichting die een door ten minste twee componenten en ten minste een geneesmiddel gevormde eutectische samenstelling bevat, welke samenstelling een smeltpunt heeft ongeveer bij de temperatuur van een warmbloedig dier en bij die temperatuur uit de inrichting aan het  
40 dier wordt afgegeven.

860 2556

Weer een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die een op warmte reagerende hydrofiele samenstelling, welke onoplosbare tot oplosbare geneesmiddelen omvat, kan bevatten, welke op warmte reagerende samenstelling als gevolg van energietoevoer uit een biologische omgeving van vorm verandert en toedienbaar wordt.

Een volgend doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die een heilzaam middel bevat dat in een wateromgeving chemisch instabiel is en in de afgifteinrichting in een niet waterachtige drager kan worden opgenomen en bij de afgifte uit de inrichting in de niet waterachtige drager wordt afgeschermd.

Andere doelen, kenmerken en voordelen van de uitvinding worden duidelijk uit de hierna volgende beschrijving, tekeningen en conclusies.

15

#### KORTE BESCHRIJVING VAN DE TEKENINGEN

In de tekeningen, die niet op schaal zijn, maar dienen ter illustratie van de verschillende uitvoeringsvormen van de uitvinding hebben de figuren de volgende betekenissen.

20 Fig. 1 is een aanzicht van een afgifteinrichting die is ontworpen en vervaardigd voor orale toediening van een heilzaam middel aan een warmbloedig dier.

Fig. 2 is een doorsnede van de afgifteinrichting van fig. 1 langs de 2-2, waarin het inwendige compartiment en de thermodynamische onderdelen die de als integrale afgifteinrichting vervaardigde inrichting vormen worden weergegeven.

Fig. 3 is een doorsnede van de inrichting van fig. 1 waarin het compartiment is gevuld met een temperatuurgevoelige samenstelling met daarin een heilzaam middel.

30 Fig. 4 is een doorsnede van de geopende inrichting van fig. 3 waarin het uitzetten van het stuwende onderdeel dat wordt gebruikt voor het afgeven van een heilzaam middel uit de inrichting wordt geïllustreerd.

Fig. 5 is een doorsnede van fig. 1 waarin een sluitonderdeel in 35 het compartiment is weergegeven.

Fig. 6 geeft een uitvoeringsvorm van de uitvinding weer waarin de onderdelen van de inrichting concentrisch zijn opgesteld.

Fig. 7 geeft een uitvoeringsvorm van de uitvinding weer waarin de onderdelen van de inrichting in een gedeelde cirkelvorm zijn opgesteld.

40 Fig. 8 geeft een uitvoeringsvorm van de uitvinding weer waarin de

onderdelen van de inrichting gelaagd zijn opgesteld.

Fig. 9 geeft een uitvoeringsvorm van de uitvinding weer waarin de onderdelen van de inrichting in zakvorm zijn opgesteld.

Fig. 10 is een stroomschema van drie werkwijzen voor de vervaar-  
5 diging van de door de uitvinding verschaft afgifteinrichting.

Fig. 11 is een grafiek die de afgiftesnelheid uit een afgiftein-  
richting illustreert.

Fig. 12 is een grafiek die de totale hoeveelheid uit de inrichting  
afgegeven samenstelling illustreert.

10 In de figuren en in de beschrijving zijn gelijke onderdelen in  
verwante figuren aangeduid met gelijke getallen. De eerder in de be-  
schrijving van de uitvoering en in de beschrijving van de tekeningen  
voorkomende begrippen en uitvoeringsvormen daarvan worden elders in de  
beschrijving toegelicht.

15

#### UITVOERIGE BESCHRIJVING VAN DE TEKENINGEN

De tekeningen zijn voorbeelden van nieuwe en nuttige afgiftein-  
richtingen voor de afgifte van een heilzaam middel en mogen niet als  
beperkend worden uitgelegd.

20 In fig. 1 is afgifteinrichting 10 te zien met een lichaam 11, een  
wand 12 en een doorgang 13 in wand 12 die het inwendige van de inrich-  
ting met de omgeving verbindt.

Fig. 2 is een doorsnede van de afgifteinrichting van fig. 1 waarin  
inrichting 10 bestaat uit lichaam 11, wand 12 rond een inwendig compar-  
25 timent 14 en doorgang 13 in wand 12 die compartiment 14 met het uitwen-  
dige van de inrichting 10 verbindt. Wand 12 wordt gevormd door een  
halfdoorlatende polymere, wandvormende samenstelling die doorlatend is  
voor een externe vloeistof en vrijwel ondoorlatend is voor een heilzaam  
middel en voor andere in compartiment 14 aanwezige bestanddelen. Wand  
30 12 is niet giftig en houdt zijn fysische en chemische integriteit tij-  
dens de levensduur van afgifteinrichting 10.

Compartiment 14 bevat ook een laag 15 van een expandeerbaar stuw-  
onderdeel dat tegen de binnenkant van wand 12 aanligt. Binnenlaag 15  
omgeeft compartiment 14 gedeeltelijk, behalve bij een openingsgebied 16  
35 dat wordt bepaald door de gescheiden einden 17 van laag 15. Binnenlaag  
15 heeft een vorm die overeenkomt met de vorm van halfdoorlatende wand  
12 en compartiment 14. Laag 15 is vervaardigd van een hydrogelsamen-  
stelling, al of niet verknoopt, en bezit osmotische eigenschappen zoals  
het vermogen een externe vloeistof door halfdoorlatende wand 12 op te  
40 zuigen en over de halfdoorlatende wand 12 tegen een vloeistof buiten

inrichting 10 een osmotische drukgradient te vertonen.

Fig. 3 geeft inrichting 10 van fig. 1 weer in een dwarsdoorsnede. In fig. 3 omvat inrichting 10 dezelfde structurele onderdelen als in fig. 1 en 2 en bevat deze verder in compartiment 14 een heilzaam middel 18 aangegeven met stippen en een op warmte reagerende warmtegevoelige samenstelling 19 aangeduid met golflijntjes. Samenstelling 19 is een afgiftemiddel en een drager voor heilzaam middel 18. Heilzaam middel 18 in compartiment 14 dat door de inrichting kan worden afgegeven omvat middelen die in een waterachtige vloeistof en in lipofiel medium onoplosbaar tot goed oplosbaar zijn. De op warmte reagerende samenstelling 19 met daarin middel 18 homogeen of heterogeen gedispergeerd of opgelost wordt in een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm gevormd door een watervrij, warmtegevoelig, hydrofiel of hydrofoob materiaal dat bij een temperatuur van 21°C en daaromtrent ongeveer de eigenschap van een vast stof heeft en een smeltpunt heeft in de buurt van de lichaamstemperatuur van zoogdieren van 37°C of daaromtrent. In de uitvinding worden de termen "smeltpunt", "verzachtingspunt" of "vloeibaar worden" gebruikt om de temperatuur aan te duiden waarbij de op warmte reagerende samenstelling smelt, in oplossing gaat of vervloeit tot een toedienbare drager zodat deze kan dienen om middel 18 uit 19 af te geven.

Wanneer afgifteinrichting 10 in de gebruiksomgeving met een temperatuur van ongeveer 37°C is geeft deze middel 18 door een combinatie van thermodynamische en kinetische werkingen af. De warmtegevoelige samenstelling 19 smelt dan en vormt een vloeistofachtige, halfvaste of dergelijke afleverbare fase voor de afgifte van middel 18 door doorgang 13. Wanneer samenstelling 19 smelt, wordt door halfdoorlatende wand 12 vloeistof opgezogen door hydrofiele laag 15 in een neiging naar osmotisch evenwicht waardoor laag 15 geleidelijk zwelt en meer ruimte in compartiment 14 inneemt, terwijl op het scheidingsvlak een niet mengende grens wordt gehandhaafd. Tegelijkertijd drukt laag 15 tegen samenstelling 19. Door het tegelijk uitzetten van laag 15, samentrekken van compartiment 14 en smelten van samenstelling 19 wordt samenstelling 19 met daarin middel 18 door doorgang 13 naar de buitenkant van inrichting 10 afgegeven. De fig. 3 en 4 illustreren tezamen de werking van inrichting 10 voor het afgeven van middel 18. In fig. 3 is inrichting 10 weergegeven aan het begin van de afgifte en in fig. 4 tegen het eind van de afgifte. Het smelten van samenstelling 19 en het niet mengbaar zijn van samenstelling 19 en expansielaag 15, het zwellen van laag 15 zoals te zien in fig. 4 met de daarmee samenhangende volumeverkleining

van compartiment 14 zoals te zien in fig. 4, zorgen er voor dat middel 18 met een beheerste snelheid en geleidelijk wordt afgegeven.

Fig. 5 is een uitvoeringsvorm van de afgifteinrichting 10 van de fig. 1-4 waarin bovendien een sluiting 20 is weergegeven. Sluiting 20 past precies in compartiment 14 en ligt tegen de binnenwand van laag 15 aan. De buitenkant van sluiting 20 vormt een vloeistofdichte afsluiting met het aangrenzende gedeelte van het binnenvlak van laag 15. Sluiting 20, die een stop kan worden genoemd, heeft door de gehele dikte heen een centraal gat 21. Gat 21 geeft toegang tot het inwendige van inrichting 10, hoofdzakelijk compartiment 14, waardoor compartiment 14 met samenstelling 19 met daarin heilzaam middel 18 kan worden gevuld. Tegelijk biedt gat 21 toegang tot doorgang 13 in halfdoorlatende wand 12 voor het afgeven van samenstelling 19 met daarin middel 18 uit inrichting 10.

De fig. 6 en 7 geven andere uitvoeringsvormen van afgifteinrichting 10 volgens de uitvinding weer. Afgifteinrichting 10 van de fig. 6 en 7 wordt volgens een thans de voorkeur hebbende werkwijze vervaardigd door het coëxtruderen van de structurele onderdelen van inrichting 10. In fig. 6 is inrichting 10 weergegeven met de uiteinden 22 en 23 geopend zodat de opbouw van inrichting 10 zichtbaar wordt. Inrichting 10 bestaat in hoofdzaak uit een halfdoorlatende wand 24 die de inrichting volledig omsluit, dus ook de einden 22 en 23, een in het midden gelegen expandeerbaar stuwonderdeel 25 en een daarbinnen gelegen ruimte 26 voor het op warmte reagerende middel. Inrichting 10 bestaat verder uit een stel afgifteopeningen 27 in de in de figuur niet zichtbare gesloten einden 22 en 23 van halfdoorlatende wand 24 voor het afgeven van de samenstelling met het heilzame middel. Fig. 7 geeft inrichting 10 weer die een halfdoorlatende wand 28 omvat die de buitenkant van inrichting 10 vormt en begrenst en in de tekening aan de einden 29 en 30 dwars is doorgesneden zodat het inwendige reservoir 31 voor het op warmte reagerende middel en een daar tegenaan liggende laag van een zwelbaar stuwonderdeel 32 zichtbaar zijn. Inrichting 10 heeft hier drie afgifteopeningen 33 door halfdoorlatende wand 28 waardoor het heilzame middel uit reservoir 31 kan worden afgegeven. Eén opening bevindt zich in het lichaam van inrichting 10 en de andere twee zijn aan de gesloten uiteinden van de inrichting gelegen. Inrichting 10 van de fig. 6 en 7 werkt in de gebruiksomgeving als hierboven is beschreven.

Fig. 8 geeft een rechthoekige uitvoering van inrichting 10 weer; afgifteinrichting 10 kan echter ook andere vormen hebben die zijn aangepast voor gebruik in bepaalde vloeibare omgevingen. In fig. 8 is in-



richting 10 langs twee van de zijranden opengewerkt ter illustratie van de inwendige opbouw. Inrichting 10 omvat een afgifteopening 35, een halfdoorlatende wand 36, een compartiment 37 met een op warmte reagerende samenstelling 38 met daarin heilzaam middel 39 en een zwelbaar 5 stuwonderdeel 40. Inrichting 10 dient voor het afgeven van middel 39 zoals boven beschreven, d.w.z. dat op warmte reagerende samenstelling 38 in een temperatuurgebied van 35 tot 41°C smelt en laagsgewijs daar tegenaan gelegen samenstelling 40 zwelt dan en duwt samenstelling 39 door opening 35.

10 Fig. 9 illustreert een afgifteinrichting 10 die in verschillende maten kan worden vervaardigd voor gebruik als doseerpomp. In de afgebeelde uitvoeringsvorm is inrichting 10 geminiaturiseerd voor gebruik als implantaat-afgifteinrichting voor het toedienen van een heilzaam middel aan een dier. Inrichting 10 is in doorsnede afgebeeld en omvat 15 een vormvaste wand 41 die ten minste voor een deel bestaat uit een halfdoorlatend materiaal rondom een binnenliggend, zwelbaar zakvormig onderdeel 42. Zak 42 is een geopende houder met een binnenruimte 43 en een opening 50 die wordt gesloten door de sluiting 44. Sluiting 44 heeft een voor het vullen en voor het afgeven dienend gat 45. Zak 42 20 bevat heilzaam middel 44 en op warmte reagerende dragersamenstelling 47. Doorgang 49 in halfdoorlatend wand 41 ligt in het verlengde van gat 45 voor het vullen van inrichting 10 en voor het afgeven van heilzaam middel 46 uit de inrichting.

De fig. 1-9 illustreren slechts een aantal van de grote verscheidenheid aan vormen, afmetingen en uitvoeringen van inrichtingen voor 25 het afgeven van heilzame middelen aan de gebruiksomgeving. De afgifteinrichting kan bijvoorbeeld voor orale toediening worden gemaakt met afmetingen van 5 tot 25 mm, of voor gebruik als implantaat, kunstklief, inrichting voor in de hals, de baarmoeder, het oor, de neus, in de 30 huid, vaginaal, rectaal, in de pens of netmaag van runderen en als subcutane afgifteinrichting. Ook kan de afgifteinrichting zijn aangepast voor het afgeven van een werkzaam middel in stromen, aquaria, op velden, in fabrieken, in reservoirs; in laboratoriumuitrusting, in kassen, in vervoermiddelen, ziekenhuizen, in de scheepsbouw, voor militaire 35 doeleinden, in veterinaire klinieken, verpleeghuizen, op landbouwbedrijven, in dierentuinen, in chemische reactoren enz.

#### UITVOERIGE BESCHRIJVING VAN DE UITVINDING

Verrassenderwijs is nu gevonden dat afgifteinrichting 10 kan worden 40 verschafte met een wand van een halfdoorlatend materiaal dat geen

**8602556**

nadelige invloed heeft op een gastheer of een dier, doorlatend is voor een externe waterachtige vloeistof, zoals water en biologische vloeistoffen en daarbij vrijwel ondoorlatend blijft voor middelen zoals geneesmiddelen, osmotische middelen en zijn integriteit behoudt in aanwezigheid van een thermotrope samenstelling. De selectief halfdoorlatende materialen die de buitenwand vormen zijn vrijwel onoplosbaar in vloeistoffen, niet giftig en niet erodeerbaar.

Representatieve materialen voor het vormen van de halfdoorlatende wand zijn o.m. halfdoorlatende homopolymeren, halfdoorlatende copolymeren en dergelijke. In één uitvoeringsvorm zijn dat cellulose-esters, cellulosemonoesters, cellulosediesters, celluloseetriesters, celluloseethers en cellulose-ester-ethers. Deze celluloseachtige polymeren hebben een substitutiegraad (SG) op de anhydroglucose-eenheid groter dan 0 en oplopend tot en met 3. Onder substitutiegraad wordt verstaan het gemiddelde aantal oorspronkelijk op de anhydroglucose-eenheid aanwezige hydroxylgroepen dat is vervangen door een substituerende groep of in een andere groep is omgezet. De anhydroglucose-eenheid kan volledig of gedeeltelijk gesubstitueerd zijn met groepen als acyl, alkanoyl, aroyl, alkyl, alkenyl, alkoxy, halogeen, carboxyalkyl, alkylcarbamaat, alkylcarbonaat, alkylsulfonaat, alkylsulfamaat en dergelijke half doorlatend-polymeervormende groepen.

Tot de half doorlatende materialen behoren celluloseacylaat, cellulosediacylaat, celluloseetriacylaat, celluloseacetaat, cellulosediacetaat, celluloseetriacetaat, cellulosemono-, di- en tri-alkylaten, mono-, di- en tri-alkenylaten, en mono-, di- en triaroylaten en dergelijke. Polymeren die tot voorbeeld kunnen dienen zijn o.m. celluloseacetaat met een SG van 1,8 tot 2,3 en een acetylgehalte van 32 tot 39,9%; cellulosediacetaat met een SG van 1 tot 2 en een acetylgehalte van 21 tot 35%; celluloseetriacetaat met een SG van 2 tot 3 en een acetylgehalte van 34 tot 44,8% en dergelijke. Meer specifieke cellulosepolymeren zijn o.m. cellulosepropionaat met een SG van 1,8 en een propionylgehalte van 38,5%; celluloseacetaatpropionaat met een acetylgehalte van 1,5 tot 7% en een propionylgehalte van 39 tot 42%; celluloseacetaatpropionaat met een acetylgehalte van 2,5 tot 3%, een gemiddeld propionylgehalte van 39,2 tot 45% en een hydroxylgehalte van 2,8 tot 5,4%; celluloseacetaatbutyraat met een SG van 1,8, een acetylgehalte van 13 tot 15% en een butyrylgehalte van 34 tot 39%; celluloseacetaatbutyraat met een acetylgehalte van 2 tot 29,5%, een butyrylgehalte van 17 tot 53% en een hydroxylgehalte van 0,5 tot 4,7%; celluloseetriacylaten met een SG van 2,9 tot 3 zoals celluloseetricalaaraat, celluloseetricalaaraat, celluloseetricalaaraat-

mitaat, celluloseoctanoaat en cellulosepropionaat; cellulosediesters met een SG van 2,2 tot 2,6 zoals cellulosedisuccinaat, cellulosedipalmitaat, cellulosedioctanoaat, cellulosepropionaatmorfolinobutyraat, celluloseacetaatbutyraat, celluloseacetaatftalaat e.d.; gemengde  
 5 cellulose-esters zoals celluloseacetaatvaleraat, celluloseacetaatsuccinaat, cellulosepropionaatsuccinaat, celluloseacetaatoctanoaat, cellulosevaleraatpalmitaat, celluloseacetaatheptanoaat en dergelijke. Half doorlatende polymeren zijn bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 4.077.407 en kunnen worden gemaakt volgens werkwijzen die zijn beschreven in Encyclopedia of Polymer Science and Technology, deel 3, blz.  
 10 325-354, 1964, uitgegeven door Interscience Publishers, Inc. New York.

Andere half doorlatende polymeren zijn o.m. celluloseacetaldehyddimethylacetaat, celluloseacetaatethylcarbamaat, celluloseacetaatmethylcarbamaat, cellulosedimethylaminoacetaat, half doorlatende poly-  
 15 amiden; half doorlatende polyurethanen, half doorlatende polysulfanen, half doorlatende gesulfoneerde polystyrenen, verknoopte, selectief half doorlatende polymeren die worden gevormd door coprecipitatie van een polyanion en een polykation zoals geopenbaard in de Amerikaanse octrooischriften 3.173.876; 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006 en 3.546.142;  
 20 selectief half doorlatende siliconenrubbers, half doorlatende polymeren als geopenbaard door Loeb en Sourirajan in het Amerikaanse octrooischrift 3.133.132; half doorlatende polystyreenderivaten, half doorlatend polynatriumstyreensulfonaat, half doorlatend polyvinylbenzyltrimethylammoniumchloride, een half doorlatend polymeer met een vloeistof-  
 25 doorlaatbaarheid van  $10^{-1}$  tot  $10^{-7}$  cm<sup>3</sup>.mil (25,4  $\mu$ m) per cm<sup>2</sup>, per uur, per atm, uitgedrukt per atm hydrostatisch of osmotisch drukverschil over de half doorlatende wand. De polymeren zijn in de techniek bekend uit de Amerikaanse octrooischriften 3.845.770, 3.916.899 en 4.160.020 en in het Handbook of Common Polymers, van Scott, J.R. en  
 30 Roff. W.J., 1971, uitgegeven door CRC Press, Cleveland, Ohio.

De voor het vormen van de zwelbare binnenwand en het zakje gebruikte materialen zijn polymere materialen als zodanig en polymere materialen die zijn gemengd met osmotische middelen die reageren op water of een biologische vloeistof, de vloeistof opzuigen en zwellen tot een  
 35 evenwichtstoestand. Het polymeer heeft het vermogen een aanzienlijk gedeelte van de opgezogen vloeistof in de moleculaire structuur van het polymeer vast te houden. In een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm zijn de polymeren gelpolymeren die in zeer grote mate kunnen opzwellen en daarbij doorgaans een 2- tot 50-voudige volumevergroting ondergaan. De zwelbare, hydrofiële polymeren met osmotische eigenschappen  
 40

zijn ook bekend als osmopolymeren, die niet of licht verknoopt kunnen zijn. De verknopingen kunnen covalente of ionogene bindingen zijn waarbij het polymeer het vermogen heeft in aanwezigheid van vloeistof op te zwellen en het polymeer, wanneer dit niet verknoopt is, niet in een waterachtige vloeistof oplost. De polymeren kunnen van plantaardige, dierlijke of synthetische oorsprong zijn. Voor het onderhavige doel bruikbare polymere materialen zijn o.m. polyhydroxyalkylmethacrylaat met een molecuulgewicht van 5000 tot 5.000.000, polyvinylpyrrolidon met een molecuulgewicht van 10.000 tot 360.000, anionische en kationische expandeerbare hydrogelen, polyelektrolytcomplexen, polyvinylalcohol met een laag acetaatresidu, een zwelbaar mengsel van agar en carboxymethylcellulose, een zwelbare samenstelling omvattende methylcellulose gemengd met een zeer weinig verknoopte agar, een met water zwelbaar copolymeer dat wordt gemaakt door dispersie van een fijn verdeeld copolymeer van maleinezuuranhydride met styreen, etheen, propeen of isobutteen, een met water zwelbaar polymeer van N-vinyllactamen en dergelijke.

Andere geleerbare, vloeistof opzuigende en vloeistof vasthoudende polymeren die bruikbaar zijn voor de vorming van het hydrofiele, expandeerbare stuwonderdeel zijn o.a. pectine met een molecuulgewicht uiteenlopend van 30.000 tot 300.000, gelatine met een viscositeit van 15 tot 30 millipoise en een Bloom-sterkte tot 150 g, gelatine met een Bloom-waarde van 160 tot 250, polysacchariden als agar, Arabische gom, karaya, tragacant, alginen en guar, Carbopol<sup>(R)</sup> zuur carboxypolymeer en zoutderivaten daarvan, polyacrylamiden, met water zwelbare indeenmaleinezuuranhydridepolymeren, Good-rite<sup>(R)</sup> polyacrylzuur met een molecuulgewicht van 80.000 tot 200.000, Polyox<sup>(R)</sup> polyethyleenoxide met een molecuulgewicht van 100.000 tot 5.000.000, zetmeel-entcopolymeren, Aqua-keep<sup>(R)</sup> acrylaatpolymeren met een waterabsorptievermogen van 400 maal het eigen gewicht, diesters van polyglucan, een mengsel van verknoopte polyvinylalcohol en polyvinylpyrrolidon, als prolamine beschikbaar zijnde, polyethyleenglycol met een molecuulgewicht van 4000 tot 100.000 en dergelijke. In een voorkeursuitvoeringsvorm wordt de expandeerbare wand gevormd door polymeren en polymere samenstellingen die thermisch vormbaar zijn. Representatieve polymeren met hydrofiele eigenschappen zijn bekend uit de Amerikaanse octrooischriften 3.865.108, 4.002.173, 4.207.893 en 4.327.725 en in Handbook of Common Polymers, van Scott en Roff, uitgegeven door Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

De osmotisch doeltreffende verbinding die homogeen of heterogeen

met het zwelbare polymeer kan worden gemengd tot een stuwende wand is een osmotisch doeltreffende oplosstof die in de in het zwelbare polymeer opgezogen vloeistof oplosbaar is. De osmotisch doeltreffende ver-  
 5 wand tegenover een externe vloeistof. Osmotisch doeltreffende verbin-  
 dingen zijn in de doseertechniek ook bekend als osmagenten. Voor dit  
 doel bruikbare osmotisch actieve osmagenten zijn o.a. magnesiumsulfaat,  
 magnesiumchloride, natriumchloride, lithiumchloride, kaliumchloride,  
 kaliumsulfaat, natriumsulfaat, mannitol, ureum, sorbitol, inositol,  
 10 sucrose, glucose en dergelijke. De osmotische druk in atmosfeer (atm)  
 van de voor de uitvinding geschikte osmagenten is groter dan nul atm,  
 in het algemeen van 8 tot 500 atm of hoger.

Het zwelbare, expandeerbare polymeer zorgt niet alleen voor de  
 stuwende kracht voor de afgifte van een heilzaam middel uit de afgifte-  
 15 inrichting, maar dient ook als dragende matrix voor een osmotisch doel-  
 treffende oplosstof. De osmotische oplosstof kan homogeen of heterogeen  
 met het polymeer zijn gemengd waardoor de gewenste zwelbare wand of  
 zwelbare zak wordt gevormd. De samenstelling omvat in een thans de  
 voorkeur hebbende uitvoeringsvorm ten minste een polymeer en ten minste  
 20 een osmotische oplosstof. In het algemeen omvat een samenstelling onge-  
 veer 20 tot 90 gew.% polymeer en 80 tot 10 gew.% osmotische oplosstof  
 met een voorkeurssamenstelling van 35 tot 75 gew.% polymeer en 65 tot  
 25 gew.% osmotisch oplosstof.

Met de hier gebruikte term heilzaam middel worden bedoeld een sa-  
 25 menstelling, preparaat of verbinding die kan worden afgegeven met het  
 oog op het bereiken van een vooraf bepaald heilzaam en nuttig resul-  
 taat. Daartoe behoren algiciden, anti-oxidanten, lucht zuiverende mid-  
 delen, biociden, katalysatoren, chemische reactanten, cosmetica, ge-  
 neesmiddelen, desinfecteermiddelen, fungiciden, voedingsmiddelen,  
 30 vruchtbaarheid remmende en vruchtbaarheid bevorderende middelen, voe-  
 dingstoevoegsels, fermentatiemiddelen, germiciden, insecticiden, ver-  
 zwakkers van microorganismen, voedingsstoffen, plantengroei bevorde-  
 rende en plantengroei remmende middelen, conserveermiddelen, opper-  
 vlakte-actieve stoffen, sterilisatiemiddelen, sekse-sterilisatiemidde-  
 35 len, vitaminen en andere samenstellingen die van nut zijn voor de omge-  
 ving of het milieu van dieren. Het middel kan onoplosbaar tot goed op-  
 losbaar zijn in het in de inrichting opgenomen temperatuurgevoelige ma-  
 teriaal.

In de beschrijving en in de conclusies wordt onder de term genees-  
 40 middel verstaan elke fysiologisch of farmacologisch werkzame stof die

een plaatselijk of systemisch effect heeft in dieren, waaronder warmbloedige dieren, mensen en primaten, vogels, vissen, huis-, sport- en fokdieren, laboratoriumdieren en dieren in dierentuinen. De term fysiologisch heeft hier betrekking op de toediening van een geneesmiddel die  
 5 leidt tot normale concentraties en functies. De term farmacologisch heeft betrekking op variaties in de reactie op hoeveelheden aan de gastheer toegediend geneesmiddel (zie Stedman's Medical Dictionary, 1966, uitgegeven door Williams en Wilkins, Baltimore). Het werkzame geneesmiddel dat kan worden afgegeven omvat anorganische en organische  
 10 geneesmiddelen zonder beperkingen, geneesmiddelen die werken op het zenuwstelsel, kalmeringsmiddelen, slaapmiddelen, opwekkende middelen, stuipwerende middelen, spierontspanningsmiddelen, anti-Parkinson-middelen, pijnstillers, ontstekingswerende middelen, antimalariamiddelen, hormonale middelen, anticonceptiemiddelen, sympathomimetica, diuretica,  
 15 antiparasitica, hypoglycemische middelen, oogmiddelen, elektrolyten, diagnostica en cardiovasculaire middelen. De in de afgifteinrichting aanwezige hoeveelheid kan uiteenlopen van 0,05 ng tot 20 g of meer. Voor medische toepassingen kan de inrichting verschillende hoeveelheden bevatten bijvoorbeeld 25 ng, 1 mg, 125 mg, 1,5 g enz. De inrichting kan  
 20 een of meer malen per dag, een of meer malen per week en dergelijke worden gebruikt.

De voor de uitvinding gebruikte term "op warmte reagerend" omvat thermoplastische samenstellingen die als reactie op warmte zacht kunnen worden en bij afkoeling weer hard worden. De term omvat tevens thermotrope samenstellingen die als reactie op de geleidelijke toevoer van  
 25 energie verandering kunnen ondergaan. Deze materialen zijn ook temperatuurgevoelig in hun reactie op de toevoer en de onttrekking van energie. De term "op warmte reagerend" zoals gebruikt voor deze uitvinding in een voorkeursuitvoeringsvorm duidt op de fysischchemische eigenschap  
 30 van een samenstelling van middel en drager om bij temperaturen tot 34°C, gewoonlijk tussen 20° en 33°C, vaste of vastachtige eigenschappen te vertonen en bij toevoer van warmte, vanaf 33°C doorgaans in het gebied van 33 tot 40°C vloeibaar, halfvast of viskeus te worden. De op warmte reagerende drager is warmtegevoelig en heeft de eigenschap bij  
 35 hogere temperatuur te smelten, op te lossen, in oplossing te gaan, zacht te worden of vloeibaar te worden, waardoor de afgifteinrichting de op warmte reagerende drager met daarin het heilzame middel homogeen of heterogeen gemengd kan afgeven. De op warmte reagerende drager kan lipofiel, hydrofiel of hydrofoob zijn. Een andere belangrijke eigen-  
 40 schap van de drager is het vermogen de stabiliteit van het daarin aan-

wezige middel tijdens opslag en tijdens afgifte van het middel te handhaven. Representatieve op warmte reagerende samenstellingen en hun smeltpunten zijn als volgt: cacaoboter 32-34°C, cacaoboter plus 2% bijenwas 35-37°C, propyleenglycol-monostearaat en -distearaat 32-35°C, 5 gehydrogeneerde oliën zoals gehydrogeneerde plantaardige olie 36-37,5°C, 80% gehydrogeneerde plantaardige olie en 20% sorbitan-monopalmitaat 39-39,5°C, 80% gehydrogeneerde plantaardige olie en 20% polysorbitaan 60 36-37°C, 77,5% gehydrogeneerde plantaardige olie, 20% sorbitantrioleaat en 2,5% bijenwas 35-36°C, 72,5% gehydrogeneerde plantaardige olie, 20% sorbitantrioleaat, 2,5% bijenwas en 5,0% gedestilleerd 10 water 37-38°C, mono-, di- en triglyceriden van zuren met 8-22 koolstofatomen waaronder verzadigde en onverzadigde zuren zoals palmitinezuur, stearinezuur, oliezuur, linolzuur, linoleenzuur en arachidonzuur, triglyceriden van verzadigde vetzuren met mono- en diglyceriden 34-35,5°C, 15 mono- en distearaten van propyleenglycol 33-34°C, gedeeltelijk gehydrogeneerde katoenzaadolie 35-39°C, geharde vetalcoholen en vetten 33-36°C, hexadienol en watervrij lanolinetriethanolamineglycerylmonostearaat 38°C, eutectische mengsels van mono-, di- en triglyceriden 35-39°C, Witepsol<sup>(R)</sup> # 15, triglyceride van verzadigde plantaardige 20 vetzuren met monoglyceriden, 33,5-35,5°C, Witepsol<sup>(R)</sup> H32 vrij van hydroxylgroepen 31-33°C, Witepsol<sup>(R)</sup> W25 met een verzepingswaarde van 225-240 en een smeltpunt van 33,5-35,5°C, Witepsol<sup>(R)</sup> E 75 met een verzepingswaarde van 220-230 en een smeltpunt van 37-39°C, een polyalkyleenglycol zoals polyethyleenglycol 1000, een onvertakt polymeer 25 van ethyleenoxide 38-41°C, polyethyleenglycol 1500, smeltpunt 38-41°C, polyethyleenglycolmonostearaat 39-42,5°C, 33% polyethyleenglycol 1500, 47% polyethyleenglycol 6000 en 20% gedestilleerd water 39-41°C, 30% polyethyleenglycol 1500, 40% polyethyleenglycol 4000 en 30% polyethyleenglycol 400 33-38°C, mengsel van mono-, di- en triglyceriden van verzadigde vetzuren met 11-17 koolstofatomen 33-35°C, en dergelijke. De op 30 warmte reagerende samenstelling is een middel voor het opslaan van een heilzaam middel in een vaste samenstelling bij een temperatuur van 20-33°C, voor het handhaven van een niet mengbare grens op het scheidingsvlak met de zwellende samenstelling en voor het afgeven van het 35 middel in een min of meer vloeibare samenstelling bij een temperatuur hoger dan 33°C en gewoonlijk van 33-40°C. Bij de afgifte van de op warmte reagerende samenstellingen in een biologische omgeving worden deze gemakkelijk uitgescheiden, gemetaboliseerd, geassimileerd of dergelijke zodat het heilzame middel doeltreffend kan worden gebruikt.

40 De halfdoorlatende wand kan op de expandeerbare wand of zak of op

de op warmte reagerende laag worden aangebracht door vormen, gieten, sproeien of dompelen met een halfdoorlatende wand vormende samenstelling.

Andere en thans de voorkeur verdienende werkwijzen die kunnen worden gevolgd voor het aanbrengen van de wand zijn de luchtsuspensiemethode en de "pan coating" methode. De luchtsuspensiemethode bestaat uit het suspenderen en doen tuimelen van het laminaat of het zakje in een luchtstroom en een halfdoorlatende wand vormende samenstelling totdat het onderdeel met de wand is omgeven en bekleed. De werkwijze kan worden herhaald met een andere halfdoorlatende wand vormende samenstelling zodat een halfdoorlatende gelaagde wand ontstaat. De luchtsuspensieprocedure wordt beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 2.799.241, J. Am. Pharm. Assoc., deel 48, blz. 451-459, en ibid., deel 49, blz. 82-84, 1960. Andere standaardvervaardigingsprocedures worden beschreven in Modern Plastics Encyclopedia, deel 46, blz. 62-70, 1969 en in Pharmaceutical Sciences, van Remington, 14de druk, blz. 1626-1678, 1970, uitgegeven door Mack Publishing Co., Easton, PA.

Oplosmiddelen die geschikt zijn voor vervaardiging van de wanden zijn bijvoorbeeld inerte anorganische en organische oplosmiddelen die de materialen, de op warmte reagerende samenstelling, de expandeerbare wand, het zakje en de uiteindelijke afgifteinrichting niet beschadigen. Hiertoe behoren in het algemeen oplosmiddelen op waterbasis, alcoholen, ketonen, esters, ethers, alifatische koolwaterstoffen, gehalogeneerde oplosmiddelen, alicyclische koolwaterstoffen, aromatische koolwaterstoffen, heterocyclische oplosmiddelen en mengsels daarvan. Gangbare oplosmiddelen zijn o.m. aceton, diacetonalcohol, methanol, ethanol, isopropylalcohol, butanol, methylacetaat, ethylacetaat, isopropylacetaat, butylacetaat, methylisobutylketon, methylpropylketon, hexaan, heptaan, ethyleenglycolmonoethylether, ethyleenglycolmonoethylacetaat, dichloormethaan, 1,2-dichloorethaan, 1,2-dichloorpropaan, koolstoftetrachloride, nitroethaan, nitropropaan, tetrachloorethaan, diethylether, diisopropylether, cyclohexaan, cyclooctaan, benzeen, toluen, nafta, 1,4-dioxaan, tetrahydrofuran, diglyme, water en mengsels daarvan zoals aceton/water, aceton/methanol, aceton/ethanol, dichloormethaan/methanol en dichloorethaan/methanol. In het algemeen wordt in deze uitvinding de halfdoorlatende wand aangebracht bij temperaturen die enige graden onder het smeltpunt van de op warmte reagerende samenstelling liggen. In plaats daarvan kan de thermoplastische samenstelling in de afgifteinrichting worden aangebracht nadat de half doorlatende wand is aangebracht.



De expandeerbare wand, het zakvormige onderdeel of de expandeerbare laag kunnen worden vervaardigd volgens gebruikelijke thermovormende polymeerwerkwijzen, zoals het besproeien van een spil, het dompelen van een mal in een wandvormende samenstelling, blaasgieten, vacuumvormen, persgieten, spuitgieten, extruderen en lamineren. In een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm wordt een zakvormig onderdeel of expandeerbaar gevormd stuwonderdeel vervaardigd volgens de in fig. 10 geïllustreerde persgietwerkwijze. Bij het persgieten worden een gietholte en een plunjer gebruikt. De gietholte (mal) vormt een oppervlak van het gegoten onderdeel en de polymere wandvormende samenstelling wordt in de mal gebracht. De plunjer vormt het andere oppervlak van het gegoten onderdeel. De plunjer drukt de polymere samenstelling samen wanneer de mal gesloten is tot de vorm van het uiteindelijke zakvormige onderdeel. De mal en de plunjer worden in deze stand gehouden totdat de polymere samenstelling hard is geworden. In fig. 10 is het zakvormige onderdeel of het gegoten stuwonderdeel aangeduid met de letter a en afgebeeld nadat de persgietmal is verwijderd. Vervolgens wordt in een uitvoeringsvorm het zakje naar een vulpunt, b, gebracht waar het onder een vultrechter wordt geplaatst en met een gesmolten samenstelling met daarin het middel wordt gevuld. Na afkoelen wordt het gevulde compartiment bij c bekleed met een halfdoorlatende wand en wordt door de halfdoorlatende wand met een laser een opening geboord hetgeen een afgifteinrichting levert. In een soortgelijk proces wordt het gevormde compartiment a bij d gesloten met een sluiting die is voorzien van een vul- en ontlaadgat en wordt het gesloten compartiment bij het vulpunt e bij kamertemperatuur met een gesmolten samenstelling gevuld. Tenslotte wordt het gevulde compartiment bij f bekleed met een halfdoorlatende wand en wordt door die wand in het verlengde van het gat met een laser een opening geboord en is de afgifteinrichting verkregen. In een soortgelijk proces wordt het gesloten compartiment bij g bekleed met een halfdoorlatend membraan en wordt met een laser door de halfdoorlatende wand in het verlengde van het gat een opening geboord waardoor de lege afgifteinrichting ontstaat. Deze wordt dan vervolgens bij h bij kamertemperatuur gevuld met het gesmolten preparaat waarna de uiteindelijke afgifteinrichting ontstaat.

De hier gebruikte termen opening en doorgang omvatten voorzieningen in de halfdoorlatende wand waardoor een preparaat met heilzaam middel uit de afgifteinrichting kan worden afgegeven. De opening kan worden gevormd door mechanisch boren of boren met een laser of door eroderen van een erodeerbaar element in de wand zoals een gelatinestop. Een

uitvoerige beschrijving van openingen en de bij voorkeur geldende maximale en minimale afmetingen voor een opening worden geopenbaard in de Amerikaanse octrooischriften 3.845.770 en 3.916.899.

## 5 BESCHRIJVING VAN DE VOORBEELDEN

De volgende voorbeelden illustreren de uitvinding en dienen niet te worden gezien als beperking van de toepassingsmogelijkheden van de uitvinding.

### Voorbeeld I

- 10 Een afgifteinrichting wordt als volgt vervaardigd: Een expandeerbare capsulevormige houder wordt gevormd door spuitgieten van een polymersamenstelling. De houder heeft een diameter van 12 mm en een diepte van 40 mm. De wand van de houder wordt gevormd door een samenstelling die 30 gew.% natriumchloride en 70 gew.% polyethyleenoxide met een mo-
- 15 lecuulgewicht van 3.000.000 omvat. De wand vormende bestanddelen worden 20 min. in een in de handel verkrijgbare menger tot een homogene samenstelling gemengd. De samenstelling wordt tot tabletten geperst en in een spuitgietapparaat gebracht en de houder wordt gevormd door spuitgieten bij 145-150°C bij  $6,5-7,0 \times 10^5$  kPa.
- 20 Vervolgens wordt de houder gevuld met een warmtegevoelige samenstelling die 0,5 gew.% theofylline, 77 gew.% gehydrogeneerde plantaardige olie, 20 gew.% sorbitantrioleaat en 2,5 gew.% bijenwas omvat. Het vullen geschiedt bij 36-37°C. Na afkoelen tot 21°C wordt de halfdoorlatende buitenwand op de gevulde houder aangebracht door bekleden in een
- 25 Wurster-luchtsuspensiebekleder. De halfdoorlatende wand wordt gevormd uit een oplossing van 5 gew.% celluloseacetaatbutyraat in dichloormethaan. De halfdoorlatende wand wordt aangebracht tot een dikte van 0,4 mm en de gevulde en beklede houder wordt 5 tot 10 dagen in een oven bij 50°C gedroogd. Tenslotte wordt door de halfdoorlatende wand met een la-
- 30 ser een opening van 0,75 mm geboord voor de afgifte van het geneesmiddelpreparaat uit het compartiment van de afgifteinrichting.

### Voorbeeld II

- Volgens voorbeeld I wordt een houder gemaakt en deze wordt gevuld met een geneesmiddelpreparaat dat 0,20 g paracetamol, 0,02 g codeïne-
- 35 fosfaat, 0,15 g acetylsalicylzuur en 2,0 g Witepsol<sup>(R)</sup> H35, een mengsel van glycerolesters van verzadigde vetzuren waarin laurinezuur overheerst, omvat. De samenstelling wordt bereid door alle bestanddelen fijn te malen en grondig te mengen en vervolgens bij 38-40°C de Witepsoldrager toe te voegen. De houders worden met de gesmolten samenstel-
- 40 ling gevuld die bij afkoelen een roomachtige consistentie krijgen. De

8602556

houders worden bekleed met een halfdoorlatende wand en als boven wordt er een opening in geboord.

### Voorbeeld III

Een afgifteinrichting met een compartiment dat een op warmte reagerende temperatuurgevoelige samenstelling laagsgewijs aangebracht tegen een expandeerbare samenstelling bevat, wordt als volgt vervaardigd: Een matrijs wordt achtereenvolgens gevuld met een gesmolten samenstelling welke 2,5% fenobarbital, 20,5% glycergelatine en 77,0% theobroomolie, een glyceride van stearinezuur, palmitinezuur en laurinezuur, omvat welke bij afkoelen tot kamertemperatuur de op warmte reagerende laag vormt, dan met een mengsel van 30 delen ethyleenglycolmonomethacrylaat, 0,12 delen ethyleenglycoldimethacrylaat en 10 delen van een 0,13%'s oplossing van natriumdisulfaat in water/ethanol. Dit mengsel polymeriseert bij 30°C en na 20 min. na evenwichtsinstelling bij kamertemperatuur wordt het vaste laminaat uit de matrijs genomen.

Vervolgens wordt een 15 gew.-%s oplossing van celluloseacetaat met een acetylgehalte van 39,8% in aceton bereid en wordt het laminaat bekleed door 15 maal dompelen in deze oplossing, eerst eenmaal 10 sec. vervolgens telkens 1 min. per dompeling waartussen telkens 5 min. wordt gedroogd. Na het dompelen worden de afgifteinrichtingen bij 22°C gedurende 10 dagen gedroogd. Door deze werkwijze wordt een halfdoorlatende doorgangssnelheid regelende wand van 0,7 mm rond het laminaat gevormd. Met een laser wordt door de halfdoorlatende wand een doorgang geboord die het uitwendige van de inrichting met de op warmte reagerende laag verbindt.

### Voorbeeld IV

Een afgifteinrichting wordt als volgt vervaardigd: Eerst wordt een warmtegevoelig eutectisch mengsel van 77% neutraal vet met een smeltpunt van 35-37°C en 19,5% paraffinewas met een smeltpunt van 52°C verwarmd tot het vloeibaar is. Aan de smelt wordt 3,5% acetylsalicylzuur toegevoegd en het mengsel wordt in een matrijs gegoten. Na afkoelen en vastworden wordt 500 mg Cyanamer<sup>(R)</sup>-polyacrylamide, een hydrogel met een molecuulgewicht van ongeveer 200.000, in de matrijs gebracht en worden de lagen samengedrukt tot een op warmte reagerende laag die in contact is met een hydrogellaag en worden de tegen elkaar liggende lagen uit de matrijs genomen.

Vervolgens wordt een halfdoorlatende wand aangebracht door het mengen van 85 g celluloseacetaat met een acetylgehalte van 39,8% met 200 ml dichloormethaan en 200 ml methanol en bekleden van het tweelaags compartiment vormende onderdeel door sproeien in een luchtsuspensie-

apparaat totdat zich rond het compartiment een halfdoorlatende wand van 0,25 mm dikte heeft gevormd. De inrichtingen worden twee weken gedroogd en met een laser wordt door de halfdoorlatende wand een doorgang van 0,4 mm geboord die de verbinding vormt met de warmtegevoelige samenstelling.

#### Voorbeeld V

De werkwijze van voorbeeld IV wordt herhaald met de beschreven samenstellingen, met uitzondering van de op warmte reagerende samenstelling die in dit voorbeeld een gedeeltelijk met (C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub>) vetturen veresterde en met 2 tot 5 eenheden geëpoxideerde polyhydroxyverbinding omvat. De samenstelling bevat een geneesmiddel en de op warmte reagerende samenstelling smelt bij lichaamstemperatuur snel en volledig tot een vloeibare samenstelling die gemakkelijk uit de afgifteinrichting kan worden afgegeven.

#### Voorbeeld VI

De werkwijzen van de voorbeelden IV en V worden herhaald voor het bereiden van een op warmte reagerende samenstelling die 85 mg met 4 eenheden geëpoxideerd sorbitanmonostearaat met een smeltpunt van 38°C, 5 mg met 20 eenheden geëpoxideerd sorbitanmonostearaat, 5 mg sorbitanmonoricinoleaat en 15 mg natrium-indomethacine omvat.

#### Voorbeeld VII

Een warmtegevoelige samenstelling voor gebruik in de afgifteinrichting van voorbeeld I wordt bereid door onder warmte 30% polyethyleenglycol 1500, 30% polyethyleenglycol 4000, 30% polyethyleenglycol 400, 9% cacaoboter en 1% oxyprenololhydrochloride te mengen. De samenstelling heeft bij 37°C een smelttijd van 15 tot 20 min.

#### Voorbeeld VIII

In een osmotische capsule in de vorm van een dunwandige cilinder met een half bolvormige bodem werd door spuitgieten een samenstelling die in hoofdzaak uit 65% natriumchloride, 20% Polyox<sup>(R)</sup>, een polyoxyethyleen met een molecuulgewicht van ongeveer 200.000 en 15% polyethyleenglycol 200.000 bestaat, gebracht. De spuitgietomstandigheden waren als volgt:

	temperatuur spuitstuk	180±20°C
	zone 1	uit
	zone 2	230±25°C
5	zone 3	220±25°C
	temperatuur hete punt	180±25°C
	temperatuur gietholte	18±3°C
	temperatuur kernpen	8±3°C
	temperatuur stopperplaat	8±3°C
10	lamptijd	13,5±2 sec.
	spuittijd	1,9±0,5 sec.
	spuitsnelheid	5±1
	spuitdruk	84±7 kg/cm <sup>2</sup>
	tegendruk	42±7 kg/cm <sup>2</sup>
15	cyclusduur	20 sec.

De inwendige en uitwendige diameter waren resp. 11,7 en 13,3 mm en de inwendige en uitwendige lengte resp. 37,0 en 38,5 mm.

De osmotische capsule werd gevuld met 2,88 g H-15 Witepsol, glycerolester van een verzadigd vetzuur met 0,1% rode kleurstofolie. De gevulde osmotische capsules werden in een pancoater (Accela-Cota) bekleed met celluloseacetaatbutyraat in een oplosmiddel bestaande uit 95% dichloormethaan en 5% ethanol, totdat een halfdoorlatend membraan met een uniforme dikte van 0,5 mm was gevormd. De inrichtingen werden 7 dagen bij 55°C gedroogd en er werd een uitgang van 1 mm geboord. Van deze inrichtingen werd de afgiftesnelheid onderzocht. In fig. 11 is de afgiftesnelheid van de warmtegevoelige samenstelling in mg/uur per dag uit het systeem weergegeven. In fig. 12 is de cumulatieve hoeveelheid warmtegevoelige samenstelling die is afgegeven weergegeven als het percentage van de totale hoeveelheid die door het systeem is afgeleverd. De cirkels hebben betrekking op afgifte uit de inrichting in een verticale stand en de vierkanten op afgifte uit de inrichting in horizontale stand.

Een uitvoeringsvorm van de uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het toedienen van een heilzaam geneesmiddel met een behoorlijke snelheid in de vaginale of het rectale doorgang van een warmbloedig dier, welke werkwijze bestaat uit de volgende stappen: (A) in de lichaamsdoorgang wordt een afgifteinrichting gebracht die de volgende onderdelen omvat: (1) een binnenwand die wordt gevormd door een

zwelbare polymere samenstelling die een inwendig compartiment vormt en omgeeft, (2) een mondstuk in de binnenwand, (3) een preparaat van een heilzaam geneesmiddel in het compartiment die een eenheidshoeveelheid geneesmiddel voor het afwickelen van een therapeutisch programma en een  
 5 warmtegevoelige drager die bij lichaamstemperatuur smelt of oplost en een middel is voor het transport van een geneesmiddel uit de inrichting omvat; (4) een buitenwand rond de binnenwand en het mondstuk die wordt gevormd door een halfdoorlatende polymere samenstelling die vloeistof doorlaat en geneesmiddel niet doorlaat en (5) een opening door de bui-  
 10 tenwand die via het mondstuk verbinding vormt met het inwendige compartiment; (B) via de halfdoorlatende wand wordt door de binnenwand vloeistof opgezogen met een snelheid die wordt bepaald door de doorlaatbaarheid van de halfdoorlatende wand en de osmotische drukgradient over de halfdoorlatende wand, waardoor de binnenwand opzwelt; (C) het genees-  
 15 middelpreparaat in het compartiment smelt en wordt een vloeibaar preparaat en (D) het preparaat met heilzaam geneesmiddel wordt uit het compartiment afgegeven doordat de binnenwand opzwelt en druk uitoefent op het gesmolten preparaat, waardoor het preparaat in een therapeutisch doeltreffende hoeveelheid met een beheerste snelheid door de doorgang  
 20 afgegeven en gedurende lange tijd, bijvoorbeeld van 1 uur tot enige maanden, bij voorkeur van 1 tot 24 uren, de gewenste medische uitwerking heeft.

Voorzover de voorafgaande beschrijving voorkeursuitvoeringsvormen van de uitvinding omvat, wordt opgemerkt dat variaties en aanpassingen  
 25 in overeenstemming met de geopenbaarde inventieve principes kunnen worden gemaakt zonder dat van de strekking van de uitvinding wordt afgeweken.

C O N C L U S I E S

1. Afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid afgeven van een voor warmte gevoelig preparaat van een heilzaam middel aan een  
5 gebruiksomgeving met als kenmerk:

a) een binnenwand dat een inwendig compartiment dat het preparaat van het heilzame middel bevat omgeeft en vormt, met een opening in de wand waardoor het preparaat in het compartiment kan worden gebracht en daaruit kan worden afgegeven, welke wand wordt gevormd door een samen-  
10 stelling, die een middel is dat vloeistof absorbeert en in het compartiment zwelt;

b) een buitenwand rondom de binnenwand, welke buitenwand wordt gevormd door een samenstelling die doorlatend is voor een vloeistof en vrijwel ondoorlatend is voor een heilzaam middel en

15 c) een doorgang in de buitenwand die verbinding geeft met de opening, waardoor een preparaat van een heilzaam middel uit de inrichting kan worden afgegeven.

2. Afgifteinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het compartiment een preparaat van een heilzaam middel bevat dat tot 33°C  
20 vast is en boven 33°C smelt.

3. Afgifteinrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de binnenwand wordt gevormd door een samenstelling die een hydrogelpolymeer en een osmotisch doeltreffende oplosstof omvat.

4. Afgifteinrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk,  
25 dat de binnenwand wordt gevormd door een samenstelling die een hydrogelpolymeer omvat dat in aanwezigheid van vloeistof opzwellt.

5. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk, dat in de opening in de binnenwand zich een sluiting bevindt die voorzien is van een gat.

30 6. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 1-5, met het kenmerk, dat de buitenwand wordt gevormd door een cellulose-ester, -di-ester, -triest, -ether of -esterether zoals celluloseacetaat, -diacetaat, -triacetaat of -acetaatbutyraat.

7. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 1-5, met het kenmerk,  
35 merk, dat de buitenwand wordt gevormd door een hydrofiele samenstelling die in aanwezigheid van in de inrichting opgezogen waterachtige vloeistoffen opzwellt.

8. Afgifteinrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de binnenwand wordt gevormd door polyethyleenoxide.

40 9. Afgifteinrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk,

8602556

dat de binnenwand wordt gevormd door polyethyleenoxide en een osmotisch doeltreffende oplosstof.

10. Afgifteinrichting volgens een der conclusie 1-9, met het kenmerk, dat het compartiment een voor warmte gevoelige samenstelling die  
5 een glycerolester van een verzadigd vetzuur omvat bevat.

11. Afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid afgeven van een heilzaam middel aan een vloeibare biologische gebruiksomgeving met een temperatuur hoger dan 33°C, met als kenmerk:

a) een wand die wordt gevormd door een halfdoorlatende polymere  
10 samenstelling rondom en ter begrenzing van:

b) een compartiment;

c) een eerste voorziening in het compartiment die als reactie op de temperatuur van de biologische omgeving verandert van een vaste samenstelling tot een verspreidbare samenstelling en een heilzaam middel  
15 bevat en is aangebracht tegen een tweede voorziening in het compartiment die door de halfdoorlatende wand vloeistof opzuigt en in het compartiment opzwellt; en

d) een doorgang in de wand die de buitenkant van de inrichting met de eerste voorziening verbindt.

20 12. Afgifteinrichting volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat de eerste voorziening een laag is.

13. Afgifteinrichting volgens conclusie 11 of 12, met het kenmerk, dat de tweede voorziening een laag is.

14. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 11-13, met het  
25 kenmerk, dat de vaste samenstelling een gel is.

15. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 11-14, met het kenmerk, dat de vaste samenstelling als reactie op de temperatuur van de biologische omgeving smelt.

16. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 11-14, met het  
30 kenmerk, dat de vaste samenstelling als reactie op de temperatuur van de biologische omgeving vloeibaar wordt.

17. Afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid afgeven van een heilzaam middel aan een vloeibare omgeving met een temperatuur die overeenkomt met de temperatuur van een warmbloedig dier, met als  
35 kenmerk:

a) een wand die wordt gevormd door een halfdoorlatende polymere samenstelling die een gesloten buis begrenst met daarin een inwendig compartiment;

b) een eerste in het midden van het compartiment gelegen voorzie-  
40 ning die als reactie op de temperatuur van de omgeving verandert van

8602556



een niet verspreidbare samenstelling tot een verspreidbare samenstelling en een heilzaam middel bevat en wordt omgeven door een tweede voorziening in het compartiment die door de halfdoorlatende wand vloeistof opzuigt en tegen de eerste voorziening opzwellt; en

- 5 d) een doorgang in de wand die de buitenkant van de inrichting met de eerste voorziening verbindt.

18. Afgifteinrichting volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat de tweede voorziening is gelegen tussen de eerste voorziening en de binnenkant van de wand.

- 10 19. Afgifteinrichting volgens conclusie 17 of 18, met het kenmerk, dat de doorgang zich aan het gesloten uiteinde van de buis in de wand bevindt.

20. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 17-19, met het kenmerk, dat de niet verspreidbare samenstelling een halfvaste stof is.

- 15 21. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 17-19, met het kenmerk, dat de niet verspreidbare samenstelling een vaste stof is.

22. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 17-19, met het kenmerk, dat de niet verspreidbare samenstelling niet vloeit bij een temperatuur beneden 33°C.

- 20 23. Afgifteinrichting voor een heilzaam middel met als kenmerk:

a) een aan de uiteinden gesloten buisvormig lichaam dat wordt gevormd door een polymere samenstelling die doorlatend is voor een externe vloeistof en vrijwel ondoorlatend is voor een heilzaam middel;

b) een compartiment in het lichaam;

- 25 c) een eerste laag in het compartiment die wordt gevormd door een samenstelling die een heilzaam middel en een drager voor het heilzame middel omvat;

d) een tweede laag in het compartiment die tegen de eerste laag aan ligt en wordt gevormd door een hydrogel dat in aanwezigheid van het 30 compartiment binnentredende vloeistof opzwellt; en

e) een doorgang in het lichaam die de buitenkant van de inrichting met de eerste laag verbindt.

24. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftige, farmaceutisch aanvaardbare gehydrogeneerde 35 olie is.

25. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftig monoglyceride, diglyceride of triglyceride is.

26. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat 40 de drager een niet giftig hydrofiel polymeer met een molecuulgewicht

8602556

van meer dan 1000 is.

27. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftige eutectische samenstelling is die een glyceride en een gehydrogeneerde olie omvat.

5 28. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftig glyceride van een vetzuur met 8 tot 12 koolstofatomen is.

29. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftige samenstelling is die een mengsel van ten  
10 minste twee polyethyleenglycolen omvat waarvan de ene een molecuulgewicht heeft van meer dan 1000.

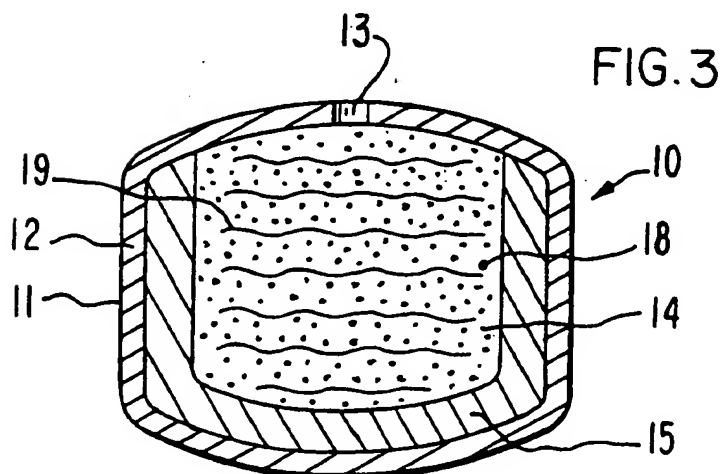
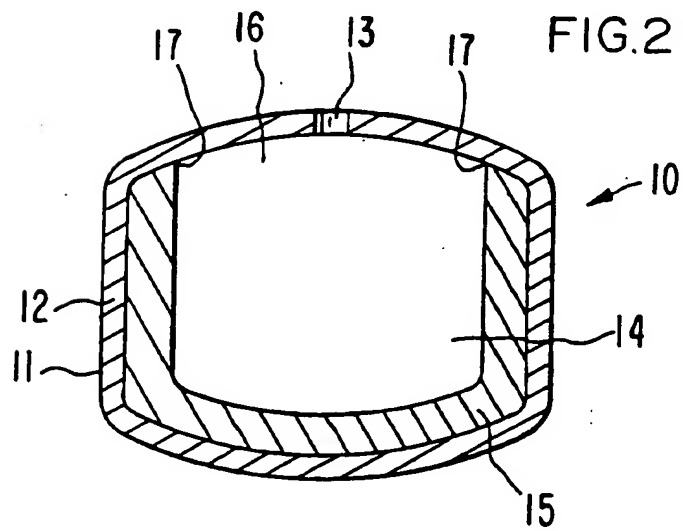
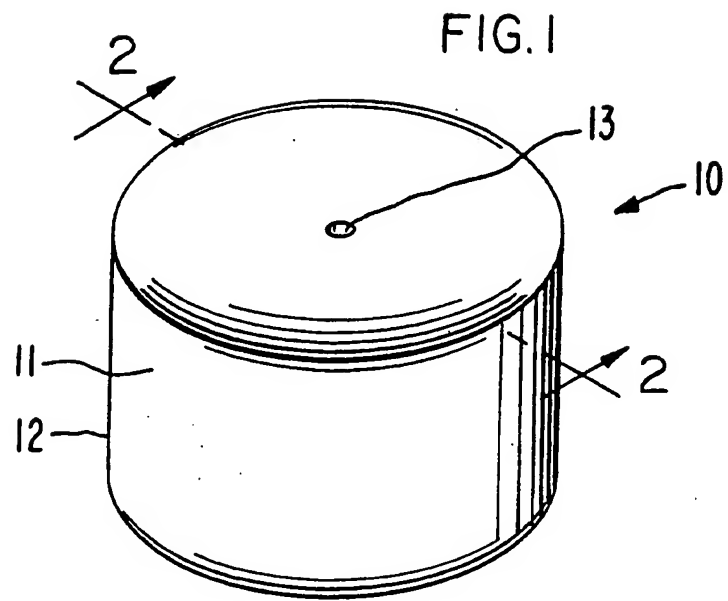
30. Afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid afgeven van een voor warmte gevoelig preparaat met een heilzaam middel aan een gebruiksomgeving, met als kenmerk:

15 a) een binnenwand die een inwendig compartiment dat het preparaat van het heilzame middel bevat omgeeft en vormt met een opening in de wand waardoor het preparaat in het compartiment kan worden gebracht en eruit kan worden afgegeven, welk wand wordt gevormd door een samenstelling die een middel is dat vloeistof absorbeert en opzwellt in het com-  
20 partiment;

b) een buitenwand rondom de binnenwand die wordt gevormd door een samenstelling die doorlatend is voor een vloeistof en vrijwel ondoorlatend is voor een heilzaam middel en een samenstelling is die een polysulfon, polyacrylaat, polymethacrylaat, polymethylmethacrylaat of poly-  
25 urethaan omvat; en

c) een doorgang in de buitenwand die verbinding geeft met de opening waardoor een preparaat met een heilzaam middel uit de inrichting kan worden afgegeven.

-----



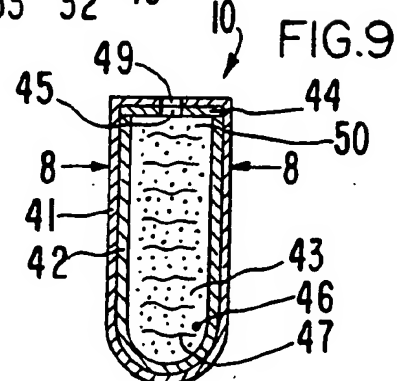
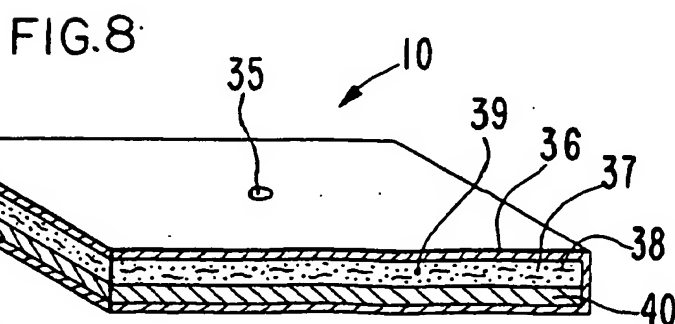
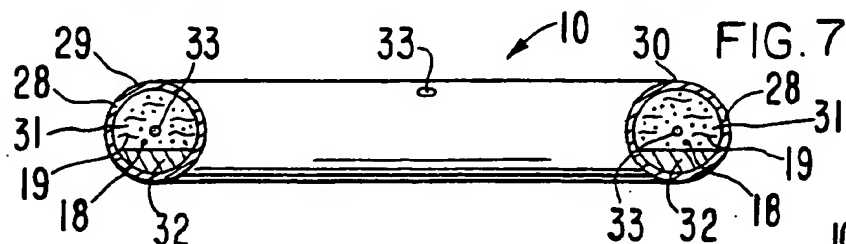
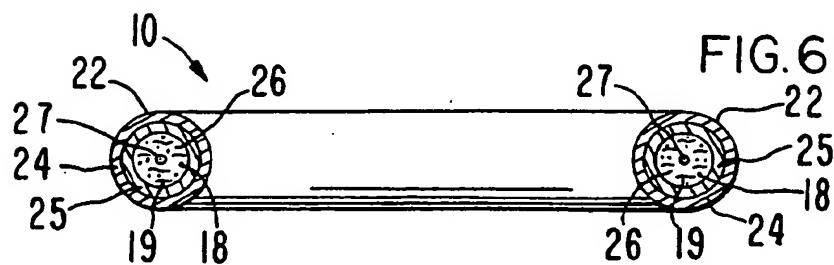
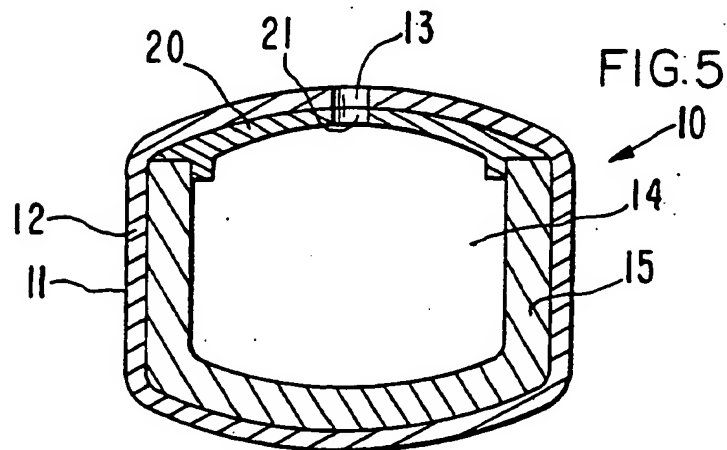
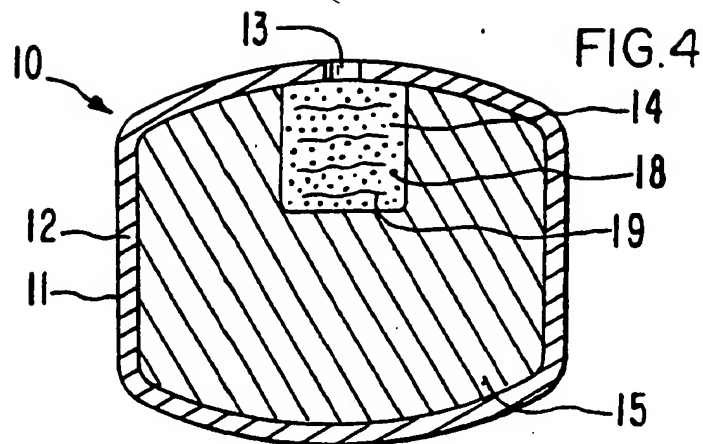


FIG.10

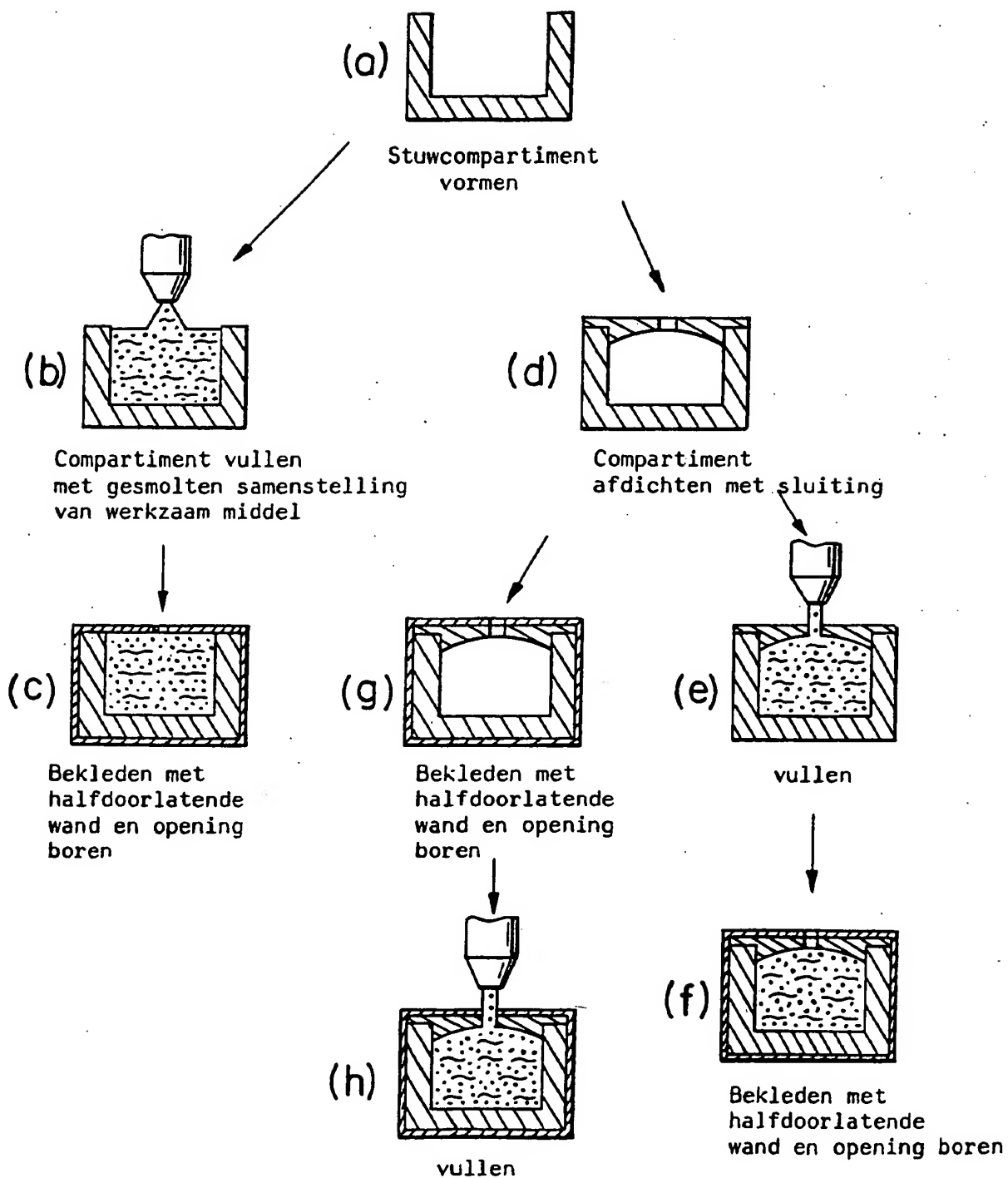


FIG.11

Osmotische pomp die door stuwen  
en smelten  
Witepsol H-15 afgeeft

N=7  
gemiddelde  $\pm$  standaardafwijking

$$W_f = 2,88 \pm 0,04 g$$

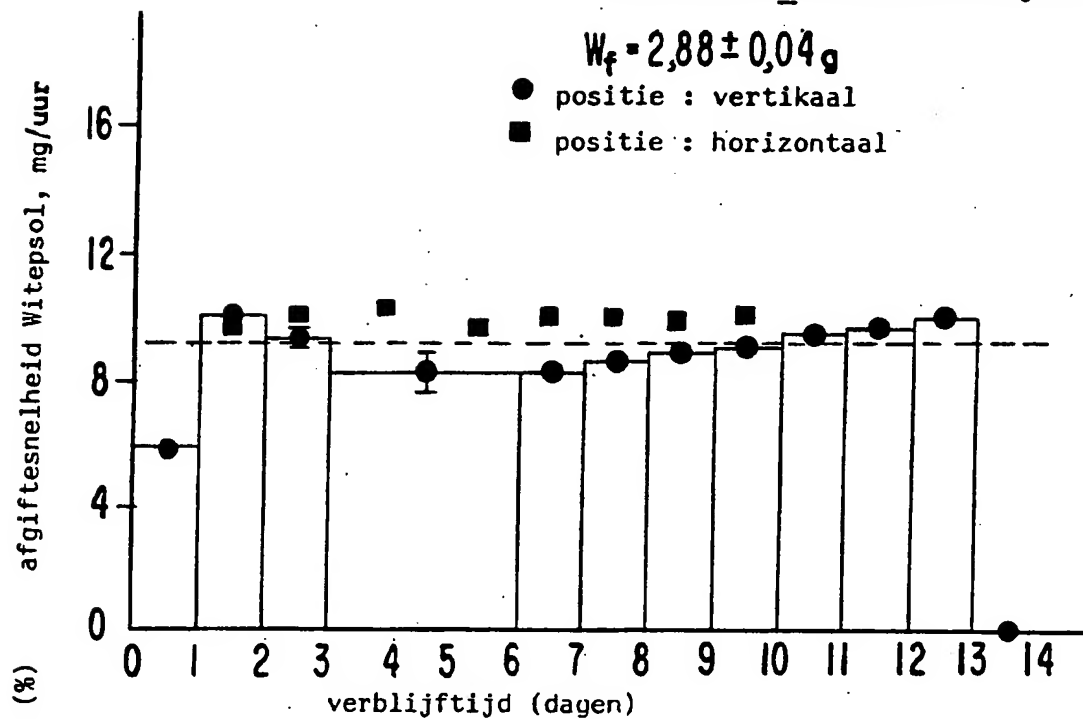
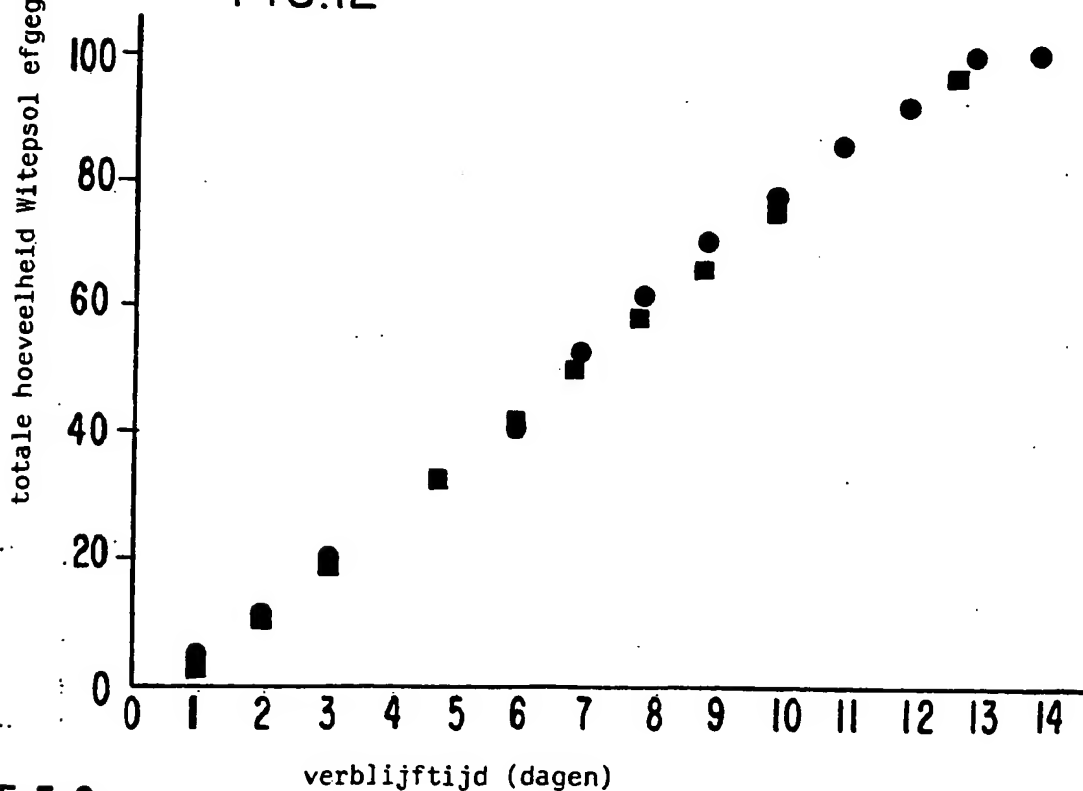


FIG.12



860 2556